

Best Available Copy



(19)

(11) Publication number: 200:

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(51) Int'l. Cl.: A61K 31/506 A61K 31/4985

A61K 31/5377 A61K 31/538

A61P 1/00 A61P 3/10 A61P 9

11/00 A61P 15/10 A61P 43/0

(21) Application number: 2002061580

(22) Application date: 07.03.02

(30) Priority: 15.03.01 JP 2001073385

(43) Date of application publication: 27.11.02

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: TANABE SEIYAKU CO

(72) Inventor: YAMADA KOICHIRO
MATSUKI KENJI
OMORI KENJI
YOSHIKAWA KOHEI

(74) Representative:

(54) MEDICINAL COMPOSITION

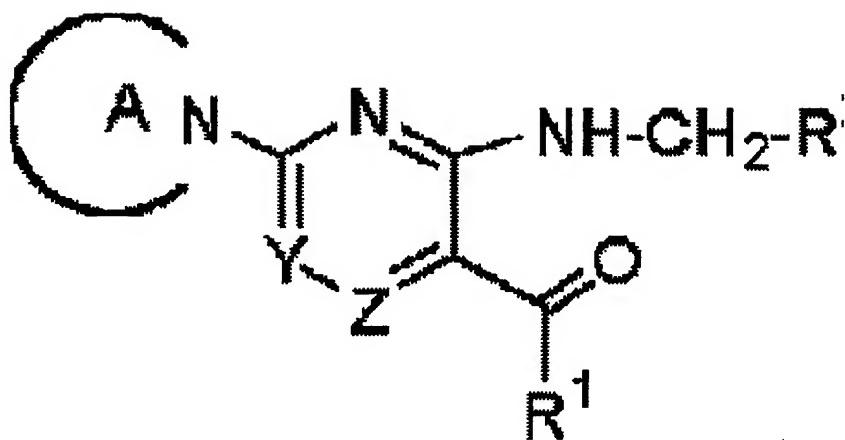
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicinal composition useful as a prophylactic or therapeutic agent of penile impotentia erigendi or the like because of exhibiting excellent selective PDE V (cGMP-specific phosphodiesterase)-inhibiting activities.

SOLUTION: This medicinal composition contains an aromatic nitrogen-containing six-membered ring compound represented by general formula (I) [wherein, ring A is a nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted; R1 is a lower alkyl group which may be substituted, a group represented by the formula: -NH-Q-R3 (wherein, R3 is a nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted; and

Q is a lower alkylene group or a single bond) or a group represented by the formula: -NH-R₄ (wherein, R₄ is a cycloalkyl group which may be substituted); R₂ is an aryl group which may be substituted; one of Y and Z is a group represented by the formula: =CH-, and the other is a group represented by the formula: =N-) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-338466

(P2002-338466A)

(43)公開日 平成14年11月27日 (2002.11.27)

(51)IntCl⁷

識別記号

F I

マークコード(参考)

A 61 K 31/506

A 61 K 31/506

4 C 0 5 0

31/4985

31/4985

4 C 0 6 3

31/519

31/519

4 C 0 6 6

31/5377

31/5377

4 C 0 7 2

31/538

31/538

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数24 OL (全 53 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2002-61580(P2002-61580)

(71)出願人 000002958

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(22)出願日 平成14年3月7日 (2002.3.7)

(72)発明者 山田 幸一郎

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地

7

(72)発明者 松木 健司

埼玉県比企郡滑川町大字羽尾1093番地5

(72)発明者 大森 謙司

埼玉県さいたま市元町1丁目16番6号

(74)代理人 100115473

弁理士 石津 善則

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

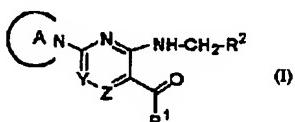
(57)【要約】

【課題】 優れた選択性PDE V阻害作用を示すため、陰茎勃起不全等の予防・治療薬として有用である医薬組成物を提供する。

的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【解決手段】 一般式(I)

【化1】

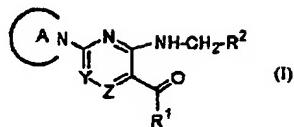


(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、R¹は置換されていてもよい低級アルキル基、式：-NH-Q-R¹(式中、R¹は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基又は単結合を表す)で示される基又は式：-NH-R¹(式中、R¹は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、R²は置換されていてもよいアリール基、Y及びZは一方が式：=CH-であり、他方が式：=N-を表す)で示される芳香族含窒素六員環化合物又はその誘導体。

【特許請求の範囲】

〔請求項1〕 一般式(1)

【化1】



(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、R¹は置換されていてもよい低級アルキル基、式：

$$-\text{NH}-\text{Q}-\text{R}'$$

(式中、R'は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基又は単結合を表す)で示される基又は式:

$$-\text{NH}-\text{R}'$$

(式中、R'は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、R'は置換されていてもよいアリール基、Y及びZは一方が式： $\text{CH}-$ であり、他方が式： $=\text{N}-$ を表す)で示される芳香族含窒素六員環化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。20

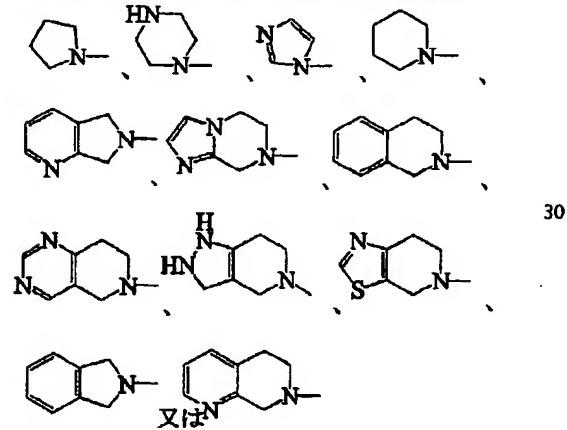
【請求項2】 環Aで示される「置換されていてもよい
含窒素複素環式基】における含窒素複素環式基が、式：

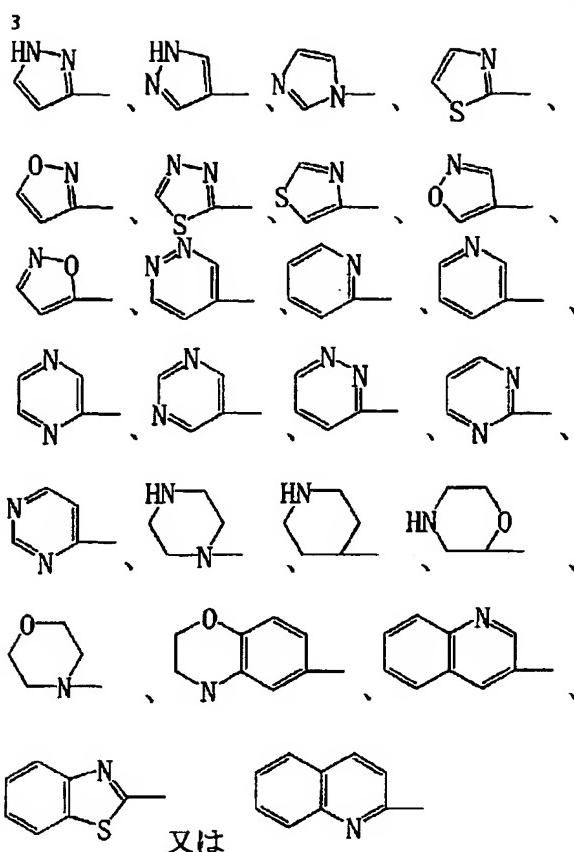
10

10 で示される基又は式：

$$-\text{NH}-\text{R}'$$

で示される基であり、R'で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

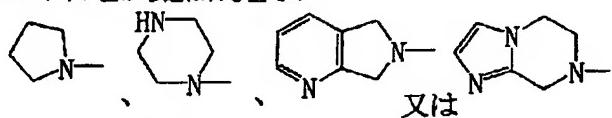




であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、シアノ基置換低級アルキル基、オキソ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R'が水酸基、低級アルコキシ基及びビリミジニルオキシ基から選ばれる基で*

* 置換されたシクロアルキル基であり、R'が低級アルコキ基、ハロゲン原子、シアノ基及びニトロ基から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 環Aで示される「置換されていてよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：



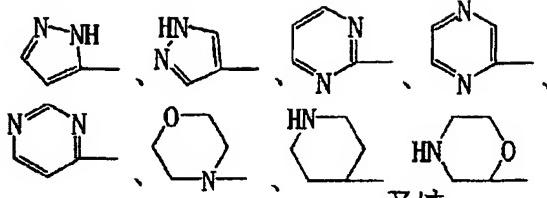
で示される 単環式又は二環式含窒素複素環式基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、水酸基置換低級アルキル基及びホルミル基から選ばれる基であり、R¹が低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、式：

で示される基又は式：

$$-O -NH - R'$$

で示される基であり、R'で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が式：

5



又は

6

 $* - NH - R'$

- で示される基であり、 R' で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の単環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基から選ばれる基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる基であり、 R' が水酸基、低級アルコキシ基及びビリミジニルオキシ基から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基であり、 R' が低級アルコキシ基、ハロゲン原子から選ばれる基で置換されたフェニル基であり、Yが式： $= N -$ であり、Zが式： $= CH -$ である請求項1記載の医薬組成物。
- 10
- 【請求項4】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の単環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、(1)低級アルキル基、(2)水酸基置換低級アルキル基、(3)ホルミル基、(4)オキソ基、(5)アミノ基、(6)水酸基、(7)低級アルコキシカルボニル基、及び(8)(i)ハロゲン原子と低級アルコキシ基とで置換されたベンジルアミノ基及び(iii)水酸基置換シクロアルキルカルバモイル基で置換されたビリミジニル基から選ばれる基であり、 R' が低級アルコキシ基、水酸基、モルホリニル基、低級アルキルスルホニル基、ジ低級アルキルホスフィノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ビリミジニル基置換低級アルキルアミノ基、ビリジル基、ビリジルアミノ基及び低級アルキル基置換ビペラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、式：

$- NH - Q - R'$

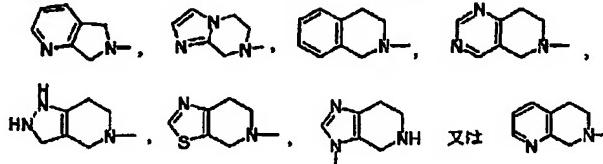
で示される基又は式：

15

(1)低級アルキル基、(2)水酸基置換低級アルキル基、(3)ホルミル基、(4)オキソ基、(5)アミノ基、(6)水酸基、(7)低級アルコキシカルボニル基、及び(8)(i)ハロゲン原子と低級アルコキシ基とで置換されたベンジルアミノ基及び(iii)水酸基置換シクロアルキルカルバモイル基で置換されたビリミジニル基から選ばれる基であり、 R' が低級アルコキシ基、水酸基、モルホリニル基、低級アルキルスルホニル基、ジ低級アルキルホスフィノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ビリミジニル基置換低級アルキルアミノ基、ビリジル基、ビリジルアミノ基及び低級アルキル基置換ビペラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、式：

$- NH - Q - R'$

で示される基又は式：



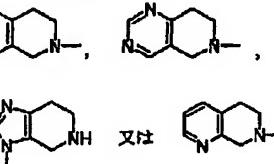
*

【化2】

30

で示される5～6員の単環式含窒素複素環式基又は、式：

【化3】



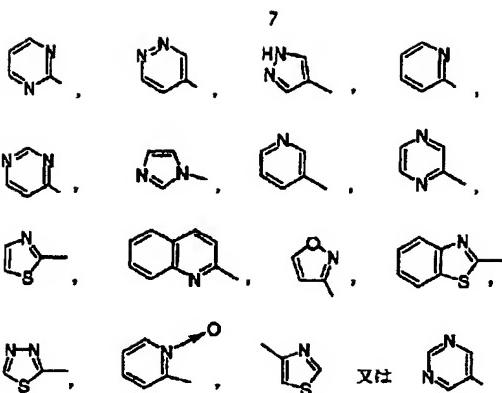
で示される前記5～6員の単環式含窒素複素環式基に5～6員の環が縮合した二環式含窒素複素環式基であり、 R' で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基が、式：

【化4】



で示される非芳香族含窒素複素環式基又は、式：

【化5】



で示される芳香族含窒素複素環式基である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の单環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ホルミル基及びオキソ基から選ばれる基であり、R'が低級アルコキシ基及びモルホリニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、式：

$-NH-Q-R'$

で示される基又は式：

$-NH-R'$

で示される基であり、R'で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」が、低級アルキル基で置換されていてもよい5～6員の单環式含窒素複素環式基であり、R'が水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基であり、R'が低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びシアノ基から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1記載の医薬組成物

20

30

30

※

※

* 物。

【請求項7】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

【化6】



で示される5～6員の非芳香族单環式含窒素複素環式基又は、式：

【化7】



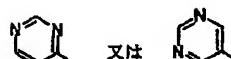
で示される前記5～6員の非芳香族单環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族单環式含窒素複素環が縮合した二環式含窒素複素環式基であり、R'で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基が、式：

【化8】



で示される非芳香族单環式含窒素複素環式基又は、式：

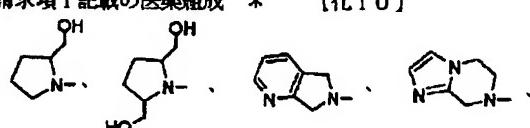
【化9】



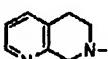
で示される芳香族单環式含窒素複素環式基である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】 環Aが式：

【化10】



又は
又は

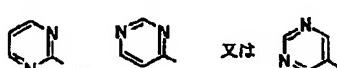
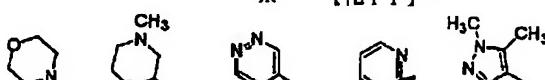


※で示される基又は式：

$-NH-R'$

で示される基であり、R'が、式：

【化11】



9

で示される基であり、R¹が、式：

【化12】

で示される基であり、R¹が、式：

【化13】



で示される基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の単環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ホルミル基及びオキソ基から選ばれる基であり、R¹が低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、式：

 $-NH-Q-R'$

で示される基又は式：

 $-NH-R'$

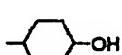
で示される基であり、R³で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」が低級アルキル基で置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基であり、R¹が水酸基で置換されたシクロアルキル基であり、R²が低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

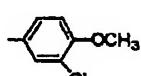
【化14】

で示される基であり、R¹が式：

【化20】

で示される基であり、R²が式：

【化21】



で示される基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

* で示される5～6員の非芳香族单環式含窒素複素環式基

又は、式：

【化15】



で示される基であり、R³で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基が、式：

【化16】



で示される非芳香族单環式含窒素複素環式基又は、式：

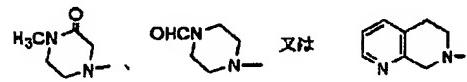
【化17】



で示される芳香族单環式含窒素複素環式基である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】 環Aが式：

【化18】



で示される基であり、R¹が低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、式：

 $-NH-Q-R'$

で示される基又は式：

 $-NH-R'$ で示される基であり、R¹が式：

【化19】



40 い含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の単環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基であり、前記の「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基が水酸基置換低級アルキル基であり、R¹が式：

 $-NH-Q-R'$

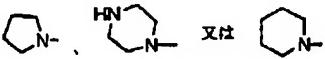
で示される基であり、R³で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」が低級アルキル基で置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基であり、R¹が低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1記載の医

聚组成物。

【請求項13】 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

【化22】

3



で示される5～6員の非芳香族单環式含窒素複素環式基又は、式：

〔化23〕

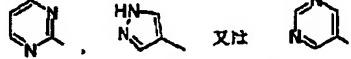


で示される基であり、R'で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基が、式：【化24】



で示される非芳香族単環式含窒素複素環式基又は、式：
【化25】

1



で示される芳香族単環式含窒素複素環式基である請求項
12記載の医薬組成物。

〔請求項14〕 環Aが式：

〔化26〕

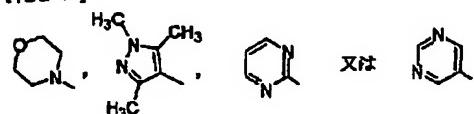


で示される基であり、 R^1 が式：

$$-\text{NH}-\text{Q}-\text{R}'$$

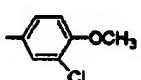
で示される基であり、 R^3 が式：

[427]



で示される基であり、B² 基式：

〔428〕



で示される基である請求項1記載の医薬組成物

【請求項 15】 Yが式： $=N$ －であり、Zが式： $=C$
H－である請求項 1～14のいずれか 1 項記載の医薬組成物

【請求項 16】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシペニジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カ

ルバモイル]ビリミジン；2-(8,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-4-(3-シアノ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-4-(3-シアノ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-4-(3-シアノ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；2-[(2S)-2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル]ル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-[(2R)-4-メチル-2-モルホリニル]メチル]カルバモイル]ビリミジン；2-[(2S)-2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-[(2S)-4-メチル-2-モルホリニル]メチル]カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(4-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(4-メチル-3-オキソ-1-ビペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-(4-ホルミル-1-ビペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-[(シス-2,5-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-[(シス-2,5-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-

13

—ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-アセチルビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(4-ビリダジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル]ビラジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(2-モルホリノエチル)カルボニル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ビラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-[(4-メチル-2-モルホリニル)メチル]カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)ビラジン；2-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ビラジン-7-イル)ビラジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ビリミジン、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(N-(1,3,5-トリメチル-4-ビラゾリル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項17】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(4-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(4-メチル-3-オキソ-1-ビペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-(4-ホルミル-1-ビペラジニル)-4-(3-ク

14

ロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ビラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ビラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル]ビラジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ビリミジン、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,3,5-トリメチル-4-ビラゾリル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項18】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ビラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン；(S)-2-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル]ビラジン；(S)-2-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)ビラジン、(S)-2-(2-

-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,3,5-トリメチル-4-ビラゾリル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項19】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ビリミジニルメチル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項20】 2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項21】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,3,5-トリメチル-4-ビラゾリル)カルバモイル]ビリミジン、又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項22】 陰茎勃起不全の予防・治療に用いられる請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】 肺高血圧症の予防・治療に用いられる請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項24】 糖尿病性腎不全麻痺の予防・治療に用いられる請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼ(PDE)のうちcGMPに対して親和性のあるPDEにより分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のcGMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用等が発現することが知られている。また、このようなcGMPに対して親和性のあるPDEのうち、cGMP特異的PDE(PDEV)に対して阻害作用(即ち、PDEV阻害作用)を有する化合物は、cGMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全、肺高血圧症(WO96/05176等)、前立腺肥大(オーストラリア特許公開9955977)等の治療に有用であることが知られており、更に女性性機能不全(Vemulpalliら、ライフ・サイエンシーズ、第67巻、第23-29頁(2000年)(Life Sciences))、糖尿病性腎不全麻

痺[Watkinsら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、第106巻、第373-384頁(2000年)(J. Clin. Invest.)]、アカラシア[Bortolottiら、ガストロエンテロロジー、第118巻、第253-257頁(2000年)(Gastroenterology)]、下痢[Muleら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第127巻、第514-520頁(1999年)(Br. J. Pharmacol.)]、便秘[Bakreら、ジャーナル・オブ・セルラー・バイオケミストリー、第77巻、第159-167頁(2000年)(J. Cell. Biochem.)]、喘息[Turnerら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第111巻、第1198-1204頁(1994年)(Br. J. Pharmacol.)]の治療に用いられる可能性も報告されている。

【0003】更に、PDE V阻害作用を有する1-(4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1H-ビラゾロ[4,3-d]ビリミジン-5-イル)フェニルスルホニル)-4-メチルビペラジン(一般名:シルデナフィル(Sildenafil))が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている[Boolellら、ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー・サプリメント、第155巻、第5号、第495A頁739(1996年)(The Journal of Urology, Supplement)、Terrettら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁(1996年)(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)及びBallardら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・プロシーディング・サプリメント、第118巻、153P(1996年)(British Journal of Pharmacology, Proceeding Supplement)]。

【0004】しかしながら、シルデナフィルには、頭痛、顔面紅潮、消化管障害、鼻炎、色覚異常及び勃起持続症等の副作用があることも報告されている[Irwinら、ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第338巻、第20号、第1397-1404頁(1998年)(The New England Journal of Medicine)、Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インボテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998年)(International Journal of Impotence Research)及びGoldenberg、クリニカル・セラピューティクス、第20巻、第6号、第1033-1048頁(1998年)(Clinical Therapeutics)]。

【0005】また、イヌの実験において、シルデナフィルは網膜組織の光応答の影響に関してPDE VI阻害作用と関連していることが報告されており[Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インボテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998年)(International Journal of Impotence R

17

research)】、一方、網膜のPDE VIが視覚機能において重要な役割を奏していることも報告されている [Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998年)(International Journal of Impotence Research) 及び Estradeら、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第352巻、第157-163頁(1998年)(European Journal of Pharmacology)]。

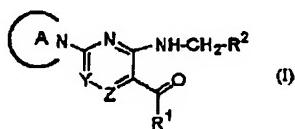
【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたPDE VI阻害作用を有し、かつ副作用の少ない陰茎勃起不全等の予防・治療薬として有用な新規芳香族含窒素六員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物に関するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(I)

【化29】



(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、R²は置換されていてもよい低級アルキル基、式：-NH-Q-R³

(式中、R³は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基又は単結合を表す)で示される基又は式：

-NH-R⁴

(式中、R⁴は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、R⁵は置換されていてもよいアリール基、Y及びZは一方が式：=CH-であり、他方が式：=N-を表す)で示される芳香族含窒素六員環化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である化合物(I)において、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～10員單環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の單環式含窒素複素環式基及び8～10員の二環式含窒素複素環式基があげられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピベリジル基、モルホリノ基等の5～6員の非芳香族單環式含窒素複素環式基、イミダゾリル基、ピロリ基等の5～6員の芳香族單環式含窒素複素環式基、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラシン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナ

18

フチリジン-7-イル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、1H-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロビラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル基、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル基、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル基等の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。【0009】R¹で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基としては、5～6員の單環式含窒素複素環式基又は8～10員の二環式含窒素複素環式基があげられ、具体的には、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピベリジル基、チアジアゾリル基、ジヒドロピリミジニル基、ジヒドロピラゾリル基等の5～6員の非芳香族單環式含窒素複素環式基や、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピリジル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラジニル基等の5～6員の芳香族單環式含窒素複素環式基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基等の8～10員の二環式含窒素複素環式基があげられる。

【0010】環A及びR¹で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基としては、(1)低級アルキル基、(2)水酸基置換低級アルキル基、(3)ホルミル基、(4)オキソ基、(5)アミノ基、(6)ジ低級アルキルアミノ基、(7)水酸基、(8)低級アルコキシ基、(9)低級アルコキシカルボニル基、(10)低級アルコキシ置換低級アルカノイル基、(11)低級アルカノイル基、(12)シアノ基置換低級アルキル基、及び(13) (i)ハログン原子と低級アルコキシ基とで置換されたベンジルアミノ基及び(ii)水酸基置換シクロアルキルカルバモイル基で置換されたピリミジニル基、等があげられる。

【0011】R¹で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基としては、5～10員單環もしくは二環式芳香族炭化水素基があげられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等があげられる。

【0012】R¹で示される「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、例えば、低級アルコキシ基、ハログン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基等があげられる。

【0013】R¹で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」及びR¹で示される「置換されていてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、低級アルコキシ基、水酸基、モルホリニル基、低級アルキルスルホニル基、ジ低級アルキルホスフィノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ピリミジニル基置換低級アルキルアミノ基、ピリジル基、ピリジルアミノ基、低級アルキル基置換ピラジニル基及びピリミジニルオキシ基等があげられる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.